Lane Medical Library

1868

Das

Chinin als Antiphlogisticum.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät zu Giefsen

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt von

Adolph Martin
aus Giefsen.

Präses: Herr Professor Dr. Winther.

Giefsen, 1868.
Druck von Wilhelm Keller.

Meinem hochverehrten Lehrer und Präses, Herrn Professor Dr. Winther, spreche ich für das mir stets bewiesene Wohlwollen und insbesondere für die mir bei der Abfassung dieser Arbeit gewährte Unterstützung meinen herzlichsten Dank aus.

Giefsen, im August 1868.

Adolph Martin.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154004_0374

Chinin als Antiphlogisticum.

Vor einiger Zeit wurde ich auf eine Schrift über das Wesen der Chininwirkung von Binz, Berlin 1868, durch Herrn Professor Winther aufmerksam gemacht. Bei der Durchgehung dieser Schrift erregte in mir das Capitel über den Einfluſs des Chinin auf Eiterbildung und quantitative Abnahme der weiſsen Blutzellen ganz besonderes Interesse. Ich nahm daraus Veranlassung zu der Bearbeitung dieses Themas insbesondere noch von dem Gedanken getragen, es möge mir gelingen durch directe an Thieren angestellte Versuche den Nachweis zu liefern, daſs das Chinin auch auf die Ausschwitzungen in die parenchymatösen Gewebe, welcher Punkt noch von Binz auf Seite 57 seiner Schrift in Frage gestellt wird, einen hemmenden Einfluſs äuſsere. In der vorliegenden Arbeit nun werde ich die Erfolge meiner Untersuchungen angeben, vor Allem aber auseinandersetzen, wie die Untersuchungen angestellt wurden. Specielle Untersuchungen über den Einfluſs des Chinin auf die Lebensenergie der farblosen Blutzellen anzustellen, glaubte ich mir erlassen zu können, mit Rücksicht darauf, daſs dieselben für Chinin und für andere Arzneistoffe von Binz und Scharrenbroich im ausgedehntesten Maſse gemacht worden. Sie stellten solche an mit Chinin, Morphin, Digitalin, Aconitin, Coniin, Kali arsenicosum solutum, Strychnin, Sublimat, Campher und noch mehreren anderen

Stoffen. Das Resultat dieser Untersuchungen besteht darin, daſs alle diese Stoffe einen störenden Einfluſs auf die Lebensthätigkeit der weiſsen Blutzellen äuſsern, daſs sie die amöboïden Bewegungen entweder schwächen oder ganz aufheben, daſs dieser Einfluſs vorzüglich bei der Anwendung des neutralen chlorwasserstoffsauren Chinin hervortritt, und daſs dieses letzte Mittel nur von Coniin und Campher auf kurze Zeit übertroffen wird.

Zur Anstellung meiner Versuche am Mesenterium des Frosches, vergiftete ich die Thiere mit einer Curarelösung. Es kostete viele Mühe, bis ich die Quantität der Lösung fand, welche genügte die Thiere in denjenigen Zustand zu versetzen, welcher gerade zur Untersuchung erwünscht war. Es wurde das Mesenterium wie in den Cohnheim'schen Versuchen mittelst eines Einschnittes in der linken Bauchseite hervorgezogen und zur mikroscopischen Untersuchung auf durchbohrte Korkplatten gespannt, welche bereits in der Leiſsler'schen Arbeit über den Austritt der Blutkörperchen, Gieſsen 1868, sich geeigneter hierzu erwiesen hatten als die Glasplatten von Cohnheim. Auch bediente ich mich der von Herrn Professor Winther empfohlenen umgekrempten Deckgläschen. Die Thiere wurden mittelst nasser Tücher vor dem Vertrockenen geschützt. Der Darm mittelst eines Pinsels feucht erhalten. Sobald der Versuch einige Zeit unbeobachtet blieb, wurden die Thiere von der Untersuchungsplatte entfernt; denn es war mir mehrmals vorgekommen, daſs die Thiere aus dem Curarezustande erwacht, durch energische Bewegungen ihr Mesenterium so zerrissen, daſs es zur ferneren Beobachtung unbrauchbar war. Es sei hier weiter bemerkt, daſs immer ein Chininversuch neben einem reinen Cohnheim'schen Entzündungsversuche angestellt wurde. Zur Injection von Chinin wurde das von Binz wegen seiner gröſseren Löslichkeit empfohlene neutrale chlorwasserstoffsaure Präparat angewandt. Bevor ich mich nun zu den eigent-

lichen Binz'schen Versuchen wandte, hielt ich es für nöthig, mir ein klares Bild von den Vorgängen im Cohnheim'schen Entzündungsversuche zu verschaffen und überzeugte mich auch durch im Laufe mehrerer Tage angestellte Versuche von der Richtigkeit der von Cohnheim beobachteten Hergänge.

I. Versuch.

Am 13. Juni wurden zwei Frösche, welche etwa gleiche Gröfse hatten, 9 Uhr 30 Minuten Morgens mit Curare gelähmt, das Mesenterium blosgelegt und dem einen Versuchsthiere eine subcutane Einspritzung von 0,01 Grm. der vorher besprochenen Chininlösung am rechten Schenkel gemacht. Beide Mesenterien wurden zu gleicher Zeit aufgesteckt, nachdem die Wirkung des Curare eingetreten war. Um 12 Uhr 30 Min. bemerkte man an dem nicht mit Chinin behandelten Frosche bereits die beginnende Auswanderung der farblosen Blutkörperchen und eine bedeutende Austapezierung der inneren Fläche der Gefäfswände durch dieselben Elemente, zugleich eine starke Erweiterung der Gefäfse und Verlangsamung des Blutstromes, insbesondere an der Peripherie des Gefäfses, während man in dem Chininpräparate eben auch eine Anlagerung weifser Blutkörperchen an die Gefäfswände constatiren konnte; jedoch waren dieselben in geringerer Anzahl vorhanden und blieben nicht so lange an einem Orte liegen, sondern wurden sehr bald von dem Strome fortgerissen; andere nahmen dann ihren Platz ein in raschem Wechsel. Von einer Zunahme der zeitweise ruhenden Zellenzahl war nichts zu bemerken, ebensowenig von einer Auswanderung. Die Beobachtung wurde hier abgebrochen und Nachmittags um 3 Uhr weiter fortgesetzt.

3 Uhr Nachmittags findet sich in dem reinen Entzündungsversuche das Mesenterialgewebe besäet und durch-

setzt von weifsen Blutzellen, während in dem Chininversuch die Randschichten allerdings an Stärke zugenommen hatten, aber von Austretungen, ja nicht einmal von Eindringen in die Venenwand etwas bemerkt werden konnte. — 5 Uhr Nachmittags. In dem Entzündungsversuch sind die Austretungen noch stärker geworden, in dem Chininversuch bemerkt man die Einwanderung in die Wand des Gefäfses; an einzelnen Stellen liegen die Zellen schon nahe der äufsersten Contour des Gefäfses; man beobachtet Ausbuchtungen. Um 7 Uhr Abends haben auch in dem Chininversuche Austretungen stattgefunden, doch sind dieselben noch wenig zahlreich. Der Versuch wird abgebrochen; die Thiere, welche noch lebensfähig sind, bei welchen jetzt auch die Curarelähmung nachläfst, die sich schon von dem Versuchsbrett zu entfernen streben, werden getödtet. Die Milz ist in dem Entzündungsversuche geschwollen, während sie in dem Chininversuche vollständig schlaff und klein geblieben ist.

II. Versuch.

Am 17. Juni werden von Neuem zwei gleich starke Frösche mit Curare gelähmt und zwar um 6 Uhr 30 Min. Vormittags. Nach einer Stunde etwa tritt die gewünschte Curarewirkung ein; es wurde beiden das Mesenterium blosgelegt und dem einen derselben Chinin an dem rechten Schenkel injicirt. Beide werden aufgespannt und unter das Mikroscop gebracht. Um 8 Uhr sind in dem Falle ohne Chininjection die Randschichten von Anfang an stärker als in dem mit Chinin. Um 11 Uhr sind noch keine Austretungen zu bemerken. Die Wände der Gefäfse in dem chininfreien Versuche fangen an sich zu buchten, während in dem Chininversuch die Stärke der Randschichten nicht zugenommen hat.

Nachmittags 3 Uhr 30 Min. Die Austretungen in dem chininlosen Versuche sind ziemlich lebhaft; in dem Chininpräparate haben die Randschichten an Stärke zugenommen und an einigen Stellen fangen die Gefäfse an sich auszubuchten. Es wird von Neuem Chinin injicirt und zwar 0,0025 Grm. Eine Stunde später von Neuem beobachtet. Die Austretungen in dem reinen Präparate nehmen ihren Fortgang. Das Mesenterium ist schon ziemlich angefüllt mit weifsen Zellen; in dem Chininpräparate haben die Randschichten wieder an Stärke abgenommen. Die an der Gefäfswand liegenden Zellen haben meist eine runde Gestalt, einige zeigen jedoch Formveränderungen. Die in der Wandung des Gefäfses liegenden sind zum Theil ausgetreten, es folgen aber keine neuen nach. Um 5 Uhr sieht man die Zahl der weifsen Zellen sich wieder vermehren. Leider war ich verhindert, diesen Versuch weiter fortzusetzen.

III. Versuch.

Am 18. Juni Morgens 6 Uhr brachte ich einen ziemlich starken Frosch, welchem ich am 17. Juni Abends um 8 Uhr das Mesenterium blosgelegt hatte, unter das Mikroscop und beobachtete eine schon in lebhaftem Gange begriffene Entzündung; die Austretungen waren schon zahlreich, die Anlagerungen der weifsen Zellen in den Gefäfsen und die Erweiterung der letzteren bedeutend. Es wurden dem Individuum nun 0,01 Grm. Chinin injicirt. Es dauert lange bis man eine Einwirkung des Arzneimittels gewahrt. Nach einer Stunde etwa scheinen die Anlagerungen an den Gefäfswänden nicht mehr so stark zu sein wie vorher. Die Austretungen geschehen noch von den äufsersten Schichten. Im Laufe der zweiten Stunde hat sich das Präparat gelichtet; die Austretungen haben aufgehört. Man sieht keinerlei Veränderungen der weifsen meisten-

theils runden Zellen. Die bereits ausgewanderten setzten ihre Wanderung in das Gewebe ungestört fort, bis ich eine ziemlich starke Chininlösung mittelst eines Pinsels auf das Mesenterium auftrug. Da stockte nach kurzer Zeit jede Bewegung, die Zellen lagen regungslos in dem Gewebe. Es ist jetzt zwischen den ausgewanderten Blutkörperchen und der Gefäfswand eine helle klare Schicht. Der Blutstrom ist etwas langsamer geworden, erholt sich jedoch bald wieder. Um 2 Uhr 30 Min. Nachmittags haben sich wieder mehr weifse Blutzellen angelagert, es beginnen einige ihre Wanderung durch die Wand des Gefäfses, ja einzelne sind schon bis an die äufsere Contour vorgedrungen und drängen dieselbe nach aufsen. Es werden Durchtritte bemerkt und von Neuem eine Quantität von 0,0025 Grm. Chinin injicirt. Der Frosch athmet noch kräftig; die Circulation ist noch gut im Gange; der Darm wird mittelst eines Pinsels feucht erhalten. Nach einer halben Stunde tritt die Wirkung der neuen Chininjection hervor. Die Anlagerungen werden wieder schwächer; der Austritt hört wieder auf; die weifsen Zellen zeigen keine Bewegungen mehr. Nach einer weiteren Stunde um 4 Uhr 30 Min. von Neuem Vermehrung der ruhenden Blutzellen, Stärkerwerden der Zellenanlagerungen und beginnende Wanderung. Der Versuch wird abgebrochen. Milz schlaff.

IV. Versuch.

Am 18. Juni Nachmittags 2 Uhr 15 Min. werden zwei Frösche mit Curare behandelt, beiden das Mesenterium blosgelegt und dem einen Individuum von vornherein 0,0025 Grm. Chinin injicirt. Der Unterschied tritt sehr bald deutlich hervor. Der Blutstrom des Frosches ohne Chinin wird sehr langsam. Es lagern sich die weifsen Zellen sehr rasch und in grofser Menge an. Am Chinin-

frosch bleibt das Gekröse vollkommen klar; hier und da liegt ein einzelnes weifses Körperchen an der Gefäfswand an. — 5 Uhr Nachmittags. Der Blutstrom in dem chininfreien Gekröse geht immer noch langsam, vielleicht etwas rascher als im Beginne des Versuches. Die Randschichten sind in diesem Falle sehr stark; die Gefäfse stark erweitert, die Bewegungen der Zellen sichtbar; sie fangen an die Wand zu durchsetzen. Man sieht schon Ausbuchtungen der Gefäfswand und an einzelnen Stellen sieht man schon Zellen, welche die Wand des Gefäfses zur Hälfte verlassen haben. In den Mesenterialgefäfsen des Chininfrosches sind die Anlagerungen der weifsen Zellen allerdings stärker geworden, allein doch noch sehr unbedeutend im Verhältnifs zu dem Controlversuch. Um 6 Uhr sind die Austretungen in dem Versuche ohne Chinin ziemlich lebhaft, in dem Chininversuche hat sich der Austritt nicht vermehrt.

V. Versuch.

Am 30. Juni werden um 10 Uhr Morgens zwei gleich starke Frösche mit Curare gelähmt. Nach $1^1/_2$ Stunden ist die gewünschte Wirkung des Giftes eingetreten. Das Mesenterium wird um 12 Uhr blosgelegt. Um 2 Uhr kommen beide zur Beobachtung. Dem einen wurden 0,0025 Grm. Chinin gleich Anfangs am rechten Schenkel injicirt. Um 3 Uhr sind starke Randschichten in dem Präparate ohne Chinin vorhanden und der Beginn der Auswanderung läfst nicht lange auf sich warten. In dem Chininfalle haben sich zwar auch weifse Zellen angelagert, sie liegen aber doch mehr zerstreut der Wand des Gefäfses an und wandern nicht aus. Um 5 Uhr beginnen in dem chininfreien Falle die Austretungen lebhafter zu werden; in dem Chininpräparate sind noch keine Austretungen zu bemerken, jedoch sieht man die Zahl der weifsen Zellen zunehmen,

die Randschichten werden stärker. Um 6 Uhr hatte bei dem Frosche ohne Chinin die Wirkung des Curare aufgehört. Derselbe wurde von Neuem curarirt. Es machte das Thier lebhafte Versuche sich aus seiner Lage zu befreien. Die zweite Einspritzung von Curare wirkte schon nach einer Viertelstunde. Es wurde der Frosch wohl befeuchtet gehalten, sowie der Darm. Die Circulation ist ziemlich langsam. Um 8 Uhr 30 Minuten Abends wird das Präparat in ein anderes Local gebracht und dort wieder zur Beobachtung aufgestellt. Die Austretungen sind vollständig im Gange und sehr lebhaft. Das Mesenterium ist schon zum Theil mit weifsen Blutkörperchen durchsetzt und schwimmen eine gröfsere Anzahl auf der Oberfläche herum. Auch sieht man einige rothe Blutzellen, welche aber durch eine Verletzung dahin gelangt zu sein scheinen. In den Gefäfsen des Chininfrosches sind um 6 Uhr die Randschichten stark geworden, hier und dort sieht man in der Wandung ein einzelnes weifses Blutkörperchen liegen und bemerkt auch einzelne Ausbuchtungen der Gefäfswand. Die Circulation ist noch vollständig im Gange, die Athmung gut. Um 7 Uhr bemerkt man hier die ersten Austretungen. Auch dieses Präparat wird in ein anderes Local gebracht. Bei dem Transport dorthin wird dieses Thier ebenfalls munter und strebt sich los zu machen. Es wird demselben ebenfalls eine neue Curareinjection gemacht, zu gleicher Zeit aber auch wegen des beginnenden Durchtrittes eine neue Chininjection. Die Austretungen dauern noch fort bis 9 Uhr, wo die Randschichten wieder heller zu werden beginnen. Die weifsen angelagerten Zellen werden von dem Blutstrom wieder fortgerissen. Die Austretungen lassen nach. Beide Versuche wurden bis 11 Uhr erhalten und Herr Professor Winther versicherte mich, da ich nicht mehr zugegen war, dafs das Verhältnifs der Austretungen in dem Präparate mit Chinin dasselbe geblieben sei, während in dem Falle ohne Chinin das Mesenterialgewebe von

eingewanderten farblosen Blutkörperchen sehr dicht angefüllt war. Am 21. Juni Vormittags 8 Uhr fand ich den Frosch, an welchem der reine Entzündungsversuch angestellt worden war, todt, während der andere noch vollständig munter, bei vorliegender Darmschlinge sich im Gefäfs herumtrieb. Ich untersuchte von Neuem und fand die Austretungen bedeutender wie sie Abends vorher waren, jedoch in keinem Vergleich mit einem reinen Entzündungsversuch. Das Thier starb nach einer neuen Chininiinjection.

VI. Versuch.

Am 21. Juni Morgens 8 Uhr 30 Minuten trug ich auf das bereits entzündete mit bedeutender Auswanderung farbloser Zellen behaftete Gekröse eines Curarefrosches eine Lösung von Chinin auf. Nach mehrmaligem Aufpinseln stellten die weifsen Zellen ihre bisherigen Formveränderungen ein und blieben regungslos liegen. Sie erschienen dunkel, zackig, körnig. Der Austritt aus den Gefäfsen wird zwar in keiner Weise gehindert, allein sobald die weifsen Zellen die Gefäfswand passirt haben, nehmen sie die zackige Gestalt an, erscheinen dunkel und gekörnt und zeigen durchaus keine amöboïden Bewegungen mehr.

VII. Versuch.

Am 23. Juni Morgens 9 Uhr wird ein Frosch mit Curare behandelt. Um 10 Uhr war bereits die erwünschte Wirkung eingetreten. Wie gewöhnlich wird das Mesenterium auf der linken Seite hervorgeholt, zu gleicher Zeit aber eine subcutane Chinineinspritzung von 0,0025 Grm. gemacht. 10 Uhr 30 Minuten spannte ich das Mesenterium auf und beobachtete wie immer eine beginnende Anlagerung von weifsen Zellen. Im Laufe mehrerer Stunden bildeten

sich schwache Randschichten aus. Der Frosch wurde abgesteckt und mit entblöfster Darmschlinge in einen Behälter gebracht. Als ich um 2 Uhr Nachmittags die Beobachtung fortsetzen wollte, war der Frosch wieder vollständig frei von der Einwirkung des Curare. Ich gab ihm defswegen von Neuem eine gleich starke Dosis Curare wie am Morgen; um 4 Uhr 30 Minuten Nachmittags war der zur mikroscopischen Untersuchung nöthige Lähmungsgrad eingetreten. Es zeigten sich allerdings starke Randschichten, auch Einwanderungen in die Gefäfswand, allein nirgends waren ausgetretene Zellen zu bemerken. Auf eine neue Injection von 0,0025 Grm. Chinin lichteten sich die Gefäfse wieder auf, die Randschichten nahmen an Stärke ab. Um 5 Uhr waren an einzelnen Stellen weifse Zellen ausgetreten, es waren diefs aber nur diejenigen, welche bereits vor der zweiten Injection in die Gefäfswand eingedrungen waren, denn bis 6 Uhr folgten keine weiteren Austretungen. Das Thier wird decapitirt und die Milz untersucht. Diese war schlaff. Der Blutstrom wurde in der letzten Zeit etwas zu langsam, wefshalb der Versuch abgebrochen wurde.

XI. Versuch.

Am 24. Juni wurden Morgens um 10 Uhr zwei gleich starke Frösche mit Curare gelähmt. Die Wirkung desselben trat ungefähr eine Stunde später ein. Um 11 Uhr 15 Minuten kamen beide zur Beobachtung. In beiden Fällen bemerkt man Langsamerwerden des Blutstromes. Beide hatten ziemlich viel Blut bei der Bloslegung des Gekröses verloren. Es bilden sich bereits Randschichten aus. Jetzt wird dem einen 0,0025 Grm. Chinin am rechten Schenkel injicirt. 12 Uhr 30 Minuten bemerkt man schon in dem Versuche mit Chininjection eine Abnahme in der Zahl der weifsen angelagerten Zellen. Die Circulation hat

sich in beiden Fällen wieder vollständig erholt. Entspannung der Präparate. Forsetzung der Beobachtung um 4 Uhr Nachmittags. In dem Falle ohne Chinin sind die Austretungen schon lebhaft im Gange, während in dem Chininpräparat die Gefäfse ganz hell sind, mit Ausnahme weniger Stellen, wo man 3 und 4 Zellen nebeneinander liegen sieht. 6 Uhr werden die Austretungen in dem Falle ohne Chinin immer lebhafter. Das Mesenterium trübt sich auffallend. In dem Chininversuche nimmt die Zahl der weifsen Blutzellen zu, es passiren mehr wie vorher das Gesichtsfeld; die Randschichten werden stärker.

XII. Versuch.

Am 6. Juli wurde bei zwei Fröschen Morgens 10 Uhr das Mesenterium blosgelegt, dem einen derselben vorher 0,01 Grm. Chinin am rechten Schenkel injicirt. Beide Frösche waren gleich stark. Nachmittags 3 Uhr werden beide mit Curare behandelt und kommen etwa eine halbe Stunde später zur Beobachtung unter das Mikroscop. Die Austretungen sind in dem chininfreien Präparate bereits im Gange; die Circulation verhältnifsmäfsig langsam; die Gefäfse stark erweitert. In dem Chininversuche sind die Randschichten noch schwach. Geringe Erweiterung der Gefäfse. Nur an einer Vene sieht man Durchtretungen. Zwei haben die Wand des Gefäfses passirt und ein drittes ist eben im Begriff dieselbe zu verlassen. Von Neuem werden diesem Frosche 0,0025 Grm. Chinin injicirt. Um 6 Uhr keine Veränderung zu bemerken. Um 7 Uhr wird nochmals dieselbe Menge Chinin injicirt. Am 7. Juli Morgens um 7 Uhr bekommen beide Curare und kommen nach eingetretener Lähmung zur Beobachtung. Das ganze Gekröse des reinen Entzündungsversuches ist getrübt und mit farblosen Zellen, welche die verschiedensten Formveränderungen zeigen,

durchsetzt. Eine starke Membran liegt auf dem Mesenterium auf; die Gefäfse sind stark erweitert. Circulation noch kräftig. In dem Falle mit Chininjection sind die Randschichten ziemlich stark, die Gefäfse nicht stark erweitert, zeigen an einzelnen Stellen Vorwölbungen, Ausbuchtungen. Der Durchtritt hat begonnen. Es liegen bereits mehrere Zellen in dem Mesenterialgewebe. Nach einer abermaligen Chinindose stirbt das Thier. Dem anderen Frosch, bei welchem die Entzündung lebhafte Fortschritte macht, werden nun 0,01 Grm. Chinin injicirt und zu gleicher Zeit das mit weifsen Zellen angefüllte Mesenterium mit einer Chininlösung bepinselt. Die aufserhalb des Gefäfses liegenden Zellen haben nach der Bepinselung des Gekröses die Fähigkeit amöboïde Bewegungen zu machen, verloren. Sie liegen in Gruppen regungslos zusammen. Die Austretungen dauern Anfangs noch fort, werden aber geringer; in den Gefäfsen scheint die Zahl der weifsen Zellen abzunehmen. Der Blutstrom wird zu langsam.

Nach dem Vorgange von Binz und Scharrenbroich, welche, um eine Abnahme der Zahl der weifsen Blutzellen nach Chinineinverleibung durch directe Zählungen nachzuweisen, Versuche an Katzen anstellten, entschlofs ich mich, das mir in zwei etwa drei Wochen alten Hunden gebotene Material hierzu zu benutzen.

Die Hunde waren von fast gleicher Gröfse. Beide wurden am 16. Juli Morgens 10 Uhr mit gleichen Quantitäten Milch gefüttert. Nach einer Stunde wurden dieselben aufgebunden, eine Schenkelvene blosgelegt und beiden eine kleine Menge Blut mit einer Spritze entnommen, mit der 6 fachen Menge von Jodserum vermischt; alsdann mittelst eines Capillarröhrchens ein Tropfen dieser Verdünnung unter das Mikroscop gebracht und die Blutkörperchen gezählt. Die Temperatur beider Hunde betrug im Anus $29^1/_2{}^0$ R. Puls bei dem Hunde B. 240; bei dem Hunde A. 180.

Die Zählung der weifsen Zellen bei dem Hunde A. ergab in 20 Gesichtsfeldern		Die Zählung der weifsen Zellen bei dem Hunde B. ergab in 20 Gesichtsfeldern	
1.	5	1.	2
2.	6	2.	6
3.	8	3.	5
4.	2	4.	8
5.	10	5.	4
6.	5	6.	5
7.	4	7.	6
8.	3	8.	8
9.	6	9.	7
10.	5	10.	5
11.	7	11.	3
12.	4	12.	9
13.	5	13.	5
14.	6	14.	6
15.	4	15.	7
16.	7	16.	5
17.	5	17.	4
18.	4	18.	7
19.	6	19.	6
20.	6	20.	5
20 Gesichtsfelder	98 Minderzahl	20 Gesichtsfelder	113
in weiteren 20 Gesichtsfeldern	130 gröfste Anzahl	in weiteren 20 Gesichtsfeldern	156
Zusammen in 40 Gesichtsfeldern	228	Zusammen in 40 Gesichtsfeldern	269.

Nachmittags um 2 Uhr 30 Minuten begann ich mit Injectionen von Chinin, und zwar wurden in kurzen Zeiträumen hintereinander $^1/_4 + ^1/_4 + ^3/_8 + ^1/_4 + ^1/_4$ Gr. Chinin. muriat. also $1^3/_8$ Gr. Chinin dem Hunde. B. bei dem die gröfsere Anzahl weifser Zellen gefunden worden, injicirt. Nachmittags 4 Uhr beginnt der Chininrausch. Das Thier

fängt an den Kopf nach der einen und der anderen Seite zu drehen, es wirft sich umher, Schaum tritt ihm vor den Mund, es entstehen Brechversuche, wodurch eine schaumige Masse entleert wird; wenn das Thier sich aufzurichten strebt, fällt es nieder. Der Puls ist auf 168 gesunken. Die Temperatur wurde nicht gemessen. 5 Uhr 40 Minuten, $^1/_4$ Stunde nach dem Chininrausch, wird das Thier aufgebunden und demselben aus einer anderen Vene Blut genommen, mit der 6fachen Menge Jodserum vermischt und Zählungen der weifsen Zellen angestellt. Ich fand das eine Mal in 20 Gesichtsfeldern 9, das andere Mal in ebensovielen 12 weifse Blutzellen. In einem zweiten Präparate das eine Mal 15, das andere Mal 17 weifse Zellen. Die höchste Zahl also waren 32, die niedrigste 21 weifse Zellen in 40 Gesichtsfeldern. Nun wird das Blut des Hundes A. auf seinen Gehalt an farblosen Blutzellen geprüft. Es finden sich das eine Mal in 20 Gesichtsfeldern 140, das andere Mal in eben so vielen 124, zusammen 264. Das Resultat ist demnach ein sehr entschiedenes. Während bei den ersten Zählungen der Hund B. 269 weifse Zellen in 40 Gesichtsfeldern bot, der Hund A. aber 228 in ebensovielen, zeigte sich bei der zweiten Zählung bei dem Hunde B., der eine relativ starke Dosis Chinin erhalten hatte, eine bedeutende Abnahme, während bei dem Thiere A. die Zahl der weifsen Zellen um 36 zugenommen. Der Versuch wird abgebrochen: beide Thiere werden gefüttert. Am 17. Juli Morgens 9 Uhr fand ich den Chininhund vollständig munter. Die Schenkelwunde sah besser aus, die Absonderung war nicht so reichlich wie in dem anderen Falle. Beide Thiere werden zu derselben Zeit mit der gleichen Quantität Milch gefüttert. Nach $1^1/_2$ Stunden werden beide Hunde aufgebunden. Nachdem die Temperatur gemessen in beiden Fällen beiläufig 29° R. betrug, der Puls beider Hunde dieselbe Anzahl (180 Schläge) zählte, wird den Thieren am linken Schenkel Blut aus einer Vene genom-

men und von Neuem der Gehalt an weifsen Blutzellen und zwar immer in 10 Gesichtsfeldern untersucht. 11 Uhr.

Zählung der weifsen Zellen bei dem Hunde B.		Zählung der weifsen Zellen bei dem Hunde A.	
1.	9	1.	8
2.	7	2.	10
3.	10	3.	9
4.	5	4.	5
5.	6	5.	12
6.	8	6.	8
7.	4	7.	7
8.	5	8.	5
9.	7	9.	6
10.	8	10.	8
10 Gesichtsfelder	69	10 Gesichtsfelder	78
in anderen 10 Gesichtsfeldern	78	in anderen 10 Gesichtsfeldern	85
zusammen in 20 Gesichtsfeldern	147	zusammen in 20 Gesichtsfeldern	163.

Die Zahl der weifsen Blutkörperchen hatte sich also nach dem Verschwinden des Chininrausches bei dem Hunde B. bedeutend vermehrt. Indem dieselbe im Chininversuche 21 bis 32 in 40 Feldern betrug, fand sich jetzt nach circa 24 Stunden dafür die Ziffer 147 in 20 Feldern. Nachmittags 2 Uhr 30 Minuten wurden dem Hunde A., bei welchem nach der jetzigen Zählung die meisten weifsen Zellen nachgewiesen wurden, in kurzen Zwischenräumen zweimal ein halber Gran Chinin injicirt. Um 3 Uhr beginnt der Chininrausch. Das Thier wirft sich hin und her; der Schaum steht ihm vor dem Munde; es entstehen Convulsionen. Dieser Zustand dauert über eine Stunde. Die Temperatur ist auf $28^1/_2{}^0$ gefallen, der Puls sehr langsam, 60 bis 70 Schläge in der Minute, das Thier ist kalt. Die Thiere werden aufgebunden, Blut genommen, mit Jodserum verdünnt und verschiedene Präparate angefertigt. Die Unter-

schiede in beiden Fällen sind sehr bedeutend. In dem Blute des Hundes A., welchem diesmal Chinin injicirt worden, sieht man in 3 oder 4 Gesichtsfeldern keine weifsen Zellen, während in dem Blute des Hundes B. 5 und 6 und mehr in einem Gesichtsfeld liegen. Eine Stunde nach der Operation stirbt das Thier, an welchem die Chininjection gemacht worden. Aus den vorhergehenden Versuchen insbesondere aus diesen letzten zwei Versuchen geht mit Evidenz hervor, dafs das Chinin die vitalen Eigenschaften der weifsen Blutkörperchen untergräbt, resp. die Bildung der weifsen Blutzellen hindert, und jedenfalls ist hierin der gröfste Antheil seiner antiphlogistischen Wirkung zu suchen.

Meine ganze Aufmerksamkeit und Thätigkeit während der letzten vier Wochen war nun fast ausschliefslich auf die Untersuchung gerichtet, ob das Chinin auch den Entzündungsprocefs in parenchymatösen Organen zu unterdrücken im Stande sei. Ich wählte zu dem Zwecke die Leber, welche bequem zu erreichen war, und einmal hervorgezogen, den Platz behauptete, den man ihr angewiesen und sich nicht wieder wie die Lunge in den Körper zurückzieht. Ich hatte mir wohl vorgestellt, dafs die Untersuchung nicht so leicht, nicht so klar sein würde, wie die Untersuchung am Mesenterium des Frosches, allein ich fand die Untersuchung in Wirklichkeit noch viel schwieriger als ich sie mir gedacht hatte, ich meine in mikroscopischer Beziehung, in makroscopischer Hinsicht bietet die Untersuchung gar keine Schwierigkeiten. Ich legte, um eine Entzündung der Leber zu erzeugen, einen Theil derselben durch einen Einschnitt in der rechten Bauchseite des Frosches, dicht unterhalb der rechten vorderen Extremität blos, setzte das Individuum unter günstige Lebensbedingungen, wechselte das Wasser mehreremale des Tages und bemerkte mir die normale Farbe der Leber. Ich strebte danach eine möglichst geringe Blutung bei der Bloslegung des Organes zu veranlassen, welches mir auch in den meisten

Fällen gelang. Die so behandelten Frösche wurden dann mit blosgelegtem Leberlappen in den Behälter gesetzt und konnten auf diese Weise drei Tage lang und länger erhalten werden. Die Farbe der normalen Leber ist eine braune nicht sehr dunkele, überhaupt variirt die Farbe der Leber ein wenig. Ich habe versucht, die normale Leberfarbe in der Zeichnung No. 3 wiederzugeben. Die normale Leber fühlt sich äufserst zart an. Eine entzündete Leber dagegen fühlt sich Anfangs etwas derb an, sie ist resistenter als vorher. Hat man einen Theil der Leber der Luft ausgesetzt, so bemerkt man schon nach zwei Stunden eine dunklere Färbung dieses Theiles, die im Laufe mehrerer Stunden in eine rothe und endlich in eine dunkelrothbraune Farbe übergeht, wie sie gleichfalls in der Zeichnung No. 3 wiedergegeben ist; aufser dieser dunkelrothbraunen Färbung bemerkt man ein Anschwellen des freiliegenden Theiles; bei der geringsten Verletzung findet eine bedeutende Blutung statt. Bis hierher bietet die Beobachtung gar keine Schwierigkeiten. Um die entzündete Leber mikroscopisch zu untersuchen, wurden die Präparate immer getrocknet, weil man so bequemer feinere Schnitte führen kann. Es kam mir darauf an, die entzündliche Einwanderung der farblosen Zellen in das Lebergewebe zu bestimmen und hierzu die Leberzellen des Frosches, welche den weifsen Blutkörperchen des Thieres ähnlich sind, scharf von diesen zu unterscheiden. Man findet die Leber des Frosches zusammengesetzt aus einer Masse von blafsen, schwachcontourirten, in ihrem Inneren 3 oder 4 oder mehr bläschenförmige Gebilde enthaltenden Zellen, welche dicht an einander liegen. Von dazwischen liegendem Gewebe sieht man nichts oder nur Andeutungen. Der Bau der normalen Leber ist in Fig. 5 wiederzugeben versucht. Nachdem ich den Bau der normalen Leber hinlänglich kannte, suchte ich den characteristischen Unterschied zwischen den Leberzellen und den weifsen Blutzellen aufzufinden. Zu diesem Zwecke wurde ein Blutpräparat neben

einem normalen Leberpräparat bei derselben Vergrößerung aufgestellt. Der Unterschied dieser beiden besteht nun factisch darin, daß die Leberzellen etwa die 3fache Größe der weißen Blutzellen haben; daß die Contouren der Leberzellen viel weniger scharf hervortreten. Außerdem sind die Leberzellen viel dunkler als die Blutzellen und zeigen eben im Inneren die bläschenartigen Gebilde, welche man in den Blutzellen nicht findet, während das Protoplasma der farblosen Blutkörperchen eine feinkörnige Beschaffenheit hat. Nachdem der Unterschied einmal festgestellt war, untersuchte ich die entzündete Leber von Neuem und konnte nun mit Sicherheit die weißen Blutzellen von den Leberzellen trennen. Ich fand so, daß auch hier, wie in das entzündete Mesenterium eine Masse weißer Blutzellen aus den Gefäßen in das Gewebe getreten war. Man sieht unter diesen Umständen mehrere Leberzellen, dazwischen und darüber die weißen Blutzellen zu 4 und mehr neben einander liegen, hier zwischen die Blutzellen hineingeschoben, dorten die Leberzellen bedeckend. Ich setzte diese Reihe von Versuchen einige Tage lang fort, bis ich über die Mengenverhältnisse der Austretungen im Klaren war und begann dann die Prüfung der Chininwirkung in der parenchimatösen Leberentzündung und zwar immer neben einem gleichzeitigen Controlversuche einer Entzündung. So wurde etwa 14 Tage lang jeden Tag die Leber von je vier Fröschen zu derselben Zeit blosgelegt, zweien davon von vornherein 0,0025 Grm. Chinin injicirt, diese Menge in verschiedenen Zwischenräumen von 6 Stunden oder etwas länger zu wiederholten Malen applicirt und die Versuche überhaupt länger als 12 Stunden fortgesetzt, zu welcher Zeit die Entzündungserscheinungen in vollem Gange zu sein pflegen. Der blosgelegte Lebertheil nun eines Frosches, der mit Chinin behandelt worden, zeigt alsdann eine etwa der der normalen gleiche Farbe, oder sie ist etwas dunkler, oder sie ist blaß,

anämisch besonders gegen die Ränder hin; vergleiche Fig. 7. Nachdem eine hinreichende Anzahl getrockneter zu mikroscopischen Zwecken geeigneter Präparate vorhanden war, wurde ein Verzeichnifs in der folgenden Weise gefertigt. Es wurde ein mikroscopisches Präparat gemacht und nummerirt; diese Nummer in das Verzeichnifs eingetragen und dabei Datum des Falles und Beschaffenheit des Präparates bemerkt, als reines Entzündungspräparat, normales Leberpräparat oder Chininleberpräparat. Nachdem ungefähr 20 solcher Präparate gefertigt waren, wurden dieselben unbekümmert um die Nummer untersucht, aufgezeichnet und mit dem gebuchten Verzeichnifse verglichen. So fand ich den Unterschied zwischen der reinen Entzündung und demjenigen entzündlichen Zustande, welcher sich entwickelt, wenn Chininjection stattgefunden. Die Resultate sprechen auch hier für die Wirkung des Chinins als Antiphlogisticum; denn die Austretungen von weifsen Zellen in den Fällen mit Chininjection sind viel geringer als in den Fällen reiner Entzündung. Zu diesem Resultate gekommen, glaubte ich meine Untersuchungen abschliefsen zu können.

Meine Versuchsergebnisse bestätigen eines Theils die Beobachtungen von Binz und Scharrenbroich, anderen Theils werden diese dadurch erweitert, wie aus folgender Zusammenfassung hervorgeht.

I. Chinin hemmt die pathologische Einwanderung der Blutzellen in das Gewebe von blosgelegten membranösen und parenchymatösen Organen, sowohl nach subcutaner Injection als auch nach directer Anwendung auf das blosgelegte Organ.

II. Das Chinin vollbringt diese Wirkung:

a) durch Untergrabung der vitalen Eigenschaften der vorhandenen weifsen Zellen;

b) indem es auf die Vermehrung resp. auf die Bildung neuer weifser Zellen hindernd einwirkt;

c) indem es einen hemmenden Einfluſs auf die Gefäſserweiterung ausübt.

III. Chinin wirkt als Antiphlogisticum, durch Herabsetzung aller sichtbaren Factoren des Entzündungs- beziehungsweise Eiterungsherganges.

IV. Der Gebrauch und die Wirksamkeit des Chinins in anderen pathologischen Hergängen mit Vermehrung der farblosen Blutzellen wie Typhus, Leukämie u. s. w. wird durch das Verhalten desselben gegen Leben und Bildung dieser Zellen begründet und erklärt.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1—2 : *Froschgekröse.*
1) Entzündung.
2) Chininwirkung bei Entzündung.

Fig. 3—7 : *Froschleber.*
3) Normaler Bau.
4) Entzündung.
5) Chininwirkung bei Entzündung.
6) Normale Leberfarbe rechts, Entzündungsfarbe links.
7) Normale Leberfarbe rechts, Entzündungsfarbe links bei Chininwirkung.

Fig. I.

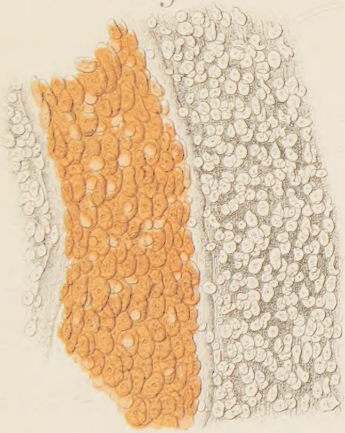

Fig. II.

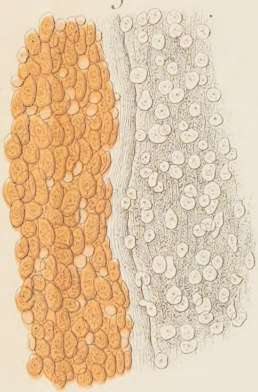

Fig. III.

Fig. IV.

Fig. V.

Fig. VI.

Fig. VII.